



L3 ANSWER 1 OF 1 WPIX COPYRIGHT 2007 THE THOMSON CORP on STN
AN 1989-335918 [46] WPIX Full-text
DNC C1989-148917 [21]

TI Novel oxetane derivs. - used as intermediates in preparation of nucleoside(s)
with unusual 4-membered sugar portion

DC B03

IN KATO K; NISHIYAMA S; TAKITA T; YAMAMURA S

PA (NIPK-C) NIPPON KAYAKU KK

CYC 1

PI JP 01249792 A 19891005 (198946)* JA 4[0]

<--

ADT JP 01249792 A JP 1988-74635 19880330

IPCR C07H0013-00 [I,C]; C07H0013-06 [I,A]

AB JP 01249792 A UPAB: 20050429

Oxetane derivs. of formula (I) are new: (where R1 and R2 are acyl; R3 is H or lower alkyl). (I) may be prepared from cpds. of formula (III) by the Bayer-Villiger reaction using a peracid, e.g. HCO₃H, AcOOH, PhCO₃H, m-chloroper-benzoic acid, monoperphthalic acid, peroxodisulphuric acid, peroxomonosulphuric' acid. The reaction is carried out in a solvent, e.g. CHCl₃, CH₂Cl₂, EtOAc, benzene, toluene, at a temperature of 0 deg.C to the refluxing temperature of the solvent used, pref. 1-30 deg.C for a period of 1-30 hrs.

USE/ADVANTAGE - (I) are used as intermediates in preparation of nucleosides having unusual 4-membered sugar portion, partic. oxetanocin or its analogues exhibiting antimicrobial, antiviral and anti-tumour actions. The nucleosides can be represented by formula (II) and prepared by reacting (I) with R₄'X, followed by deprotection (where R₄ is a nucleic acid base portion; R₄' is a protected nucleic acid base portion; X is silyl).

MC CPI: B07-A03

⑫ 公開特許公報(A) 平1-249792

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)10月5日

C 07 H 13/06

7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全9頁)

⑭ 発明の名称 新規なオキセタン誘導体およびその製造法

⑯ 特 願 昭63-74635

⑰ 出 願 昭63(1988)3月30日

⑱ 発 明 者 加 藤 国 基 埼玉県与野市大戸5-24-4
 ⑱ 発 明 者 滝 田 智 久 埼玉県朝霞市根岸台7-10-15
 ⑱ 発 明 者 西 山 繁 神奈川県横浜市西区花咲町4-111 1-302
 ⑱ 発 明 者 山 村 庄 亮 神奈川県横浜市港北区太尾町932-2
 ⑲ 出 願 人 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 竹田 和彦

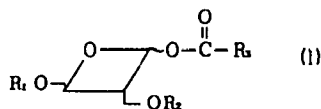
明 細 書

1. 発明の名称

新規なオキセタン誘導体およびその製造法

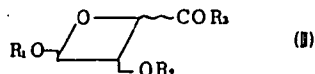
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)

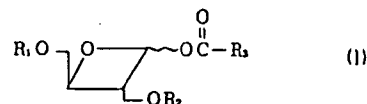


(式中 R₁ および R₂ はアシル基、R₃ は水素又は低級アルキル基を示す) で表わされるオキセタン誘導体。

(2) 一般式(II)



(式中 R₁ および R₂ はアシル基、R₃ は水素又は低級アルキル基を示す) で表わされる化合物をバイヤービリガー (Baeyer-Villiger) 反応により酸化することを特徴とする一般式(I)



(式中 R₁, R₂, R₃ は上記と同じ) で表わされるオキセタン誘導体の製造方法。

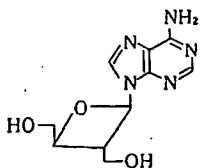
3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は医薬として期待されるオキセタン系ヌクレオシド誘導体の合成用中間体として有用な新規オキセタン誘導体及びその製造方法に関する。

〔従来の技術〕

従来ヌクレオシド型核酸関連物質は糖部分として鎖状あるいは5員環、6員環のものしか知られていなかった。しかし最近4員環の骨格(オキセタン環)を持つ異状核酸物質として下記式で示されるオキセタノシン (N. Shimada, et al., J. Antibiotics, 39, 1623 (1986)) が天然物として初めて単離された。



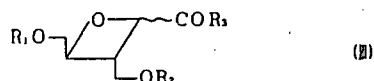
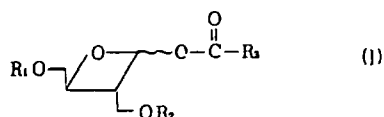
このオキセタノシンは抗菌作用、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用を有しており、医薬品として期待されている。

〔発明が解決すべき課題〕

このオキセタノシンの簡易な合成のため、又、その糖部を有する各種誘導体を得るため、その中間体として利用できる4員環糖の開発が望まれている。

〔課題を解決するための手段〕

そこで本発明者らは種々検討した結果、従来全く知られていない一般式(I)

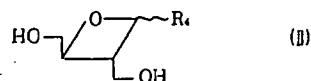


(式中 R_1 , R_2 , R_3 は前記と同じ)

Baeyer-Villiger 反応は過ギ酸、過酢酸、過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸、モノ過フタル酸等の有機過酸やペルオクソ二硫酸、ペルオクソ硫酸、ペルオクソリン酸等のペルオクソ酸などの過酸をクロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中 0℃ から溶媒の還流温度で好ましくは約 1 ～ 約 30℃ で、約 1 ～ 約 30 時間程度反応させればよい。過酸の使用量は式(I)の化合物に対し約 1 ～ 約 5 当量、好ましくは約 1 ～ 約 2 当量程度がよい。

上記一般式(I)又は(II)において、 R_1 および R_2 はアセチル、プロピオニル、ブチロイル等の $C_1 \sim C_4$ の低級アルキルアシル基、シュウ酸エステル型のアルコキシカルボニルアシル基、マロン酸エステル型のアルコキシカルボニルメチルアシ

(式中 R_1 および R_2 はアシル基、 R_3 は水素又は低級アルキル基を示す) で表わされるオキセタン化合物の合成に成功し、また一般式(I)で表わされる化合物と核酸系塩基とを縮合させると、一般式(III)



(式中 R_4 は核酸系塩基を示す)

で表わされるオキセタン系ヌクレオシドが得られることを見出した。

本発明は上記知見に基づいて完成されたものである。

本発明化合物は以下のようにして製造することができる。

i) 一般式(I)で表わされる化合物の製造

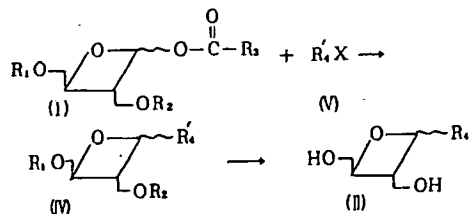
一般式(I)で表わされる化合物は一般式(III)で表わされる化合物の Baeyer-Villiger 反応により得られる。

ル基およびベンゾイル、置換ベンゾイル等の芳香族アシル基が用いられ R_3 は水素又はメチル、エチル、プロピル等の低級アルキル基が用いられる。

ii) 一般式(II)で表わされる化合物の製造

一般式(II)で表わされる化合物は反応式(IV)に従って製造される一般式(IV)の化合物の脱アシル化により製造される。

(IV)



(式中 R_1 , R_2 , R_3 は前記と同じ、 R_4 は官能基が保護された核酸系塩基を、 R_5 は核酸系塩基を、 X はシリル基等の反応性基を示す)

反応式(IV)に示される反応は一般式(I)で表わされる化合物と一般式(V)で表わされる核酸系

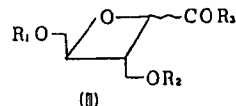
塩基およびそのシリル化体を前者に対し後者を約1〜約10当量、好ましくは約2〜約5当量用いて三フッ化ボウ素エーテラート、四塩化スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、臭化マグネシウム等の存在下にジクロルメタン、クロロホルム、1,2-ジクロルエタン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の有機溶媒中0°から還流温度で反応させた後カラムクロマトグラフィーなどの通常の方法で分離精製することにより達成される。

なお、式(I)の化合物として、R₂がシュウ酸エステルなどのアルコキシカルボニルアシル基である化合物を用いることはオキセタノシンと同じ立体配置を有する化合物を得るためにも好ましい。

又一般式(II)の化合物は上記操作により得られる一般式(IV)の化合物の通常の酸アルカリによる脱アシル化反応により得られる。

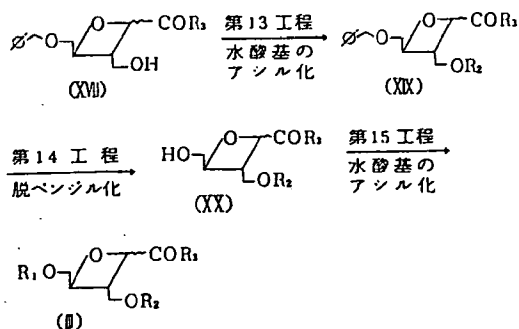
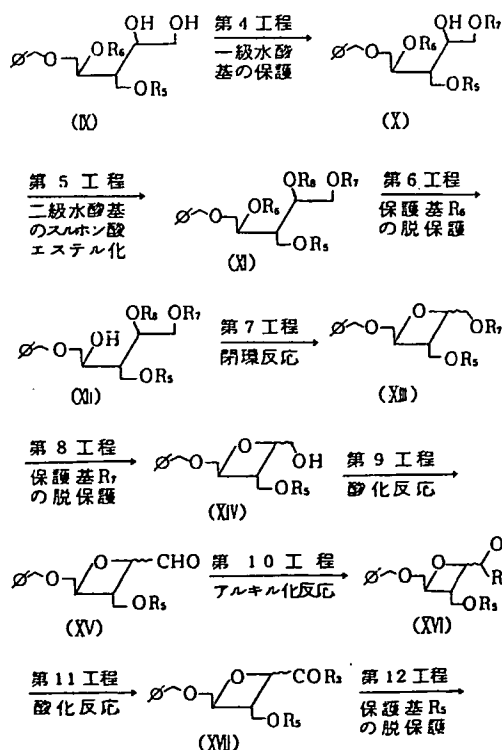
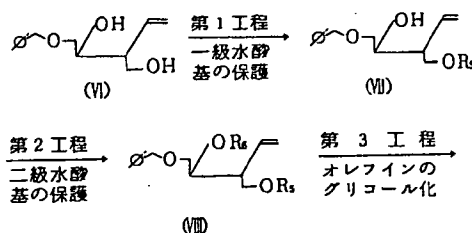
iii) 一般式(II)で表わされる化合物の製造

一般式(II)



(式中 R₁, R₂ および R₃ は前記と同じ)

で表わされる化合物は既知の化合物(VI) (Marcus A. Tius and Abdul H. Fauq, J. Org. Chem., 48, 4131 (1983)) を出発原料にして次式ルートにより合成される。



以下に各工程について説明する。

第1工程

一級水酸基の保護基 R₅ としては第6工程および第8工程における脱保護反応に耐えるものが良く例えばベンジル、p-メトキシベンジル基あるいは1-ブチルジメチルシリル、1-ブチルジフェニルシリル基が適している。

その合成法はベンジルクロリド又はp-メトキシベンジルクロリドと塩基触媒例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、ナトリウム又はカリウムアルコキシドを用いて

不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、エーテル、ベンゼン、トルエン中0℃から還流温度にて反応させる。又シリル化はシリル化剤と塩基触媒例えばトリエチルアミン、イミダゾールを用いてメチレンクロリド、ジメチルホルムアミド中0℃から室温にて反応させる。

化合物(11)の製造

化合物(Ⅶ)／1-ブチルジメチルシリルクロリド／イミダゾール／DMF、室温5時間、収率82%

第2工程

二級水酸基の保護基 R_6 としては第6工程における脱保護反応の際に化合物(X)の R_5 、 R_7 、 R_8 およびベンジル基に影響をおよぼさない基がよく例えばp-メトキシベンジル基、1-ブチルジメチルシリル、1-ブチルジフェニルシリル基等が適当である。反応条件は第1工程の条件と同一である。

化合物(12)の製造

での脱保護の際に他の保護基ならびに生成したオキセタン環に影響を与えない保護基がよく例えばアリルエーテル基が適当である。

化合物(14)の製造

化合物(13)／水素化ナトリウム／アリルブロミド／テトラヒドロフラン、室温一夜、収率82%

ここで得られるものはR-体とS-体との混合物であり、例えばヘキサノー酢エチル溶液を用いて例えばシリカゲルクロマトグラフィー処理することにより容易にR-体とS-体を分離することができる。ここでR-体からは一般式(Ⅲ)の化合物の2 α 体が又S-体からは2 β 体が得られる。

第5工程

スルホン化剤としては通常用いられるメタンスルホンクロリド、ベンゼンスルホンクロリド、パラトルエンスルホンクロリド等を用い塩基触媒例えばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルピリジン等の存在下反応させる。

化合物(11)／水素化ナトリウム／p-メトキシベンジルクロリド／ジメチルホルムアミド、室温一夜、収率76%

第3工程

オレフィンのグリコール化は四酸化オスミウムを用いた酸化反応あるいは一旦オレフィンをエポキシ化し次いで加水分解による方法で合成できる。四酸化オスミウム法は当量を用いる方法と酸化剤例えばN-メチルモルホリンオキシド、1-ブチルハイドロパーオキシド、過酸化水素等の共存化触媒量を用いる方法が可能である。

化合物(13)の製造

化合物(12)／0.01当量四酸化オスミウム／N-メチルモルホリンオキシド／水-アセトン-1-ブチルアルコール、室温1日、収率92%

第4工程

一級水酸基の保護基 R_7 としては第6工程の R_6 の脱保護反応の際に影響を受けずまた第8工程

化合物(15)の製造

化合物(14)／メタンスルホンクロリド／トリエチルアミン／メチレンクロリド、室温3時間、収率93%

第6工程

保護基 R_6 の脱保護反応の条件は他の保護基および R_8 に影響を与えない条件であればよく R_6 が

p-メトキシベンジル基の場合はDDQ(ジクロロジシアノベンゾキノン)を用い又、1-ブチルジメチルシリル、1-ブチルジフェニルシリル基の場合はテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化カリウム等を用いる。

化合物(16)の製造

化合物(15)/DDQ/メチレンクロリド-水、室温、2時間、収率86%

第7工程

閉環反応は塩基を触媒とするのが良く例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム1-ブチルアルコキシド等を用いそのナトリウム塩、カリウム塩をエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中0℃から還流温度で反応させる。

化合物(17)の製造

化合物(16)/水素化ナトリウム/テトラヒドロフラン、室温一夜、収率84%

第8工程

保護基R₇の脱保護はオキセタン環、R₃および

例えばグリニャール試薬、アルキルリチウム試薬をエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中反応させることにより可能である。

化合物(20)の製造

化合物(19)/メチルマグネシウムヨード/テトラヒドロフラン-エーテル、0℃、2時間、第9工程と第10工程共収率87%

第11工程

酸化反応の条件は第9工程の条件が適用出来るものであれば可能である。

化合物(21)

化合物(20)/ジクロヘキシルカルボジイミド/ビリジン/トリフルオロ酢酸/ジメチルスルホキシド/ベンゼン、室温一夜、収率51%

第12工程

保護基R₃の脱保護反応の条件はオキセタン環やカルボニル基に影響を与えない条件であれば可能である。

化合物(22)の製造

ベンジル基に影響を与えない条件であれば可能である。

化合物(18)の製造

化合物(17)/RhCl(ϕ 3P)₃(トリストリフェニルホスフィンロジウムクロリド)/DABCO(ジアザビスクロオクタン)/エタノール-水、還流6時間、次いで酸化水銀/塩化第2水銀/アセトン、還流2時間、収率65%

第9工程

酸化反応の条件としてはオキセタン環、R₃およびベンジル基に対して影響を与えない条件であれば良く例えばSwern酸化、Pfitzner-Moffatt酸化が適当である。

化合物(19)の製造

化合物(18)/ジメチルスルホキシド/オキサリルクロリド/メチレンクロリド、-45℃、20分、次いでトリエチルアミンの添加、-45℃、30分

第10工程

アルキル化反応は有機アルキル金属化合物例

化合物(21)/テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン、室温2時間、収率68%

第13工程

通常のアシルハロゲン化合物と塩基例えばビリジン、トリエチルアミン、N,N'-ジメチルビリジンを触媒にしてメチレンクロリド、ベンゼン、トルエン、エーテル等の不活性溶媒中反応させる。

化合物(26)の製造

化合物(22)/メチルシュウ酸クロリド/ビリジン、室温3時間、収率30%

第14工程

脱ベンジル化反応の条件はオキセタン環、カルボニル、アシル基R₂に影響を与えない条件であれば可能でパラジウム/カーボン、水酸化パラジウム等の触媒を用いた接触還元法が適当である。

化合物(27)の製造

化合物(26)/パラジウムブラック/テトラヒドロフラン、室温、20分

第15工程

水酸基のアシル化の条件は第13工程のアシル化の条件が適用出来る。

化合物(7)の製造

化合物(27)/プロピオニルクロリド/ピリジン、0°C、1時間

第14工程と第15工程共で収率66%

本発明の一般式(I~XX)で表わされる化合物は光学活性カラムを用いること、水酸基のあるものはこれに光学活性な分割補助剤を結合し

分割するなど通常の方法により又こうして得た化合物から保護基を変換して誘導するかまたは光学活性な前駆体を用いることにより光学的に純粋に得ることもできる。

〔発明の効果〕

(0.15 ml)を加え更に20分間反応させる。反応液をクロロホルムで希釈しこれを水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残渣を分取用シリカゲル薄層板で精製しアルデヒド体(化合物5)(54.5%)を得る。本化合物は不安定の為さらに精製することなく次の反応に使用。アルデヒド体を塩化メチレン(5 ml)に溶解しm-クロロ過安息香酸(58.5%)を加え4°Cで一夜反応させる。反応液を室温で減圧濃縮後フロリジルのカラム(13×140 mm、ヘキサン：酢酸エチル=3：2)で分離し目的物(26.5%)を得る。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.66(1H, m), 4.4-4.7(4H, Complex), 5.11(1H, m), 6.71(1H, d, J=1Hz), 7.45(4H, Complex), 7.58(2H, Complex), 7.95-8.1(4H, Complex), 8.14(1H, s)

〔実施例2〕

(2α, 3α, 4β)-2-アセトキシ-3,4-

本発明の一般式(I)で表わされる化合物は一般式(II)で表わされる化合物の製造の中間体として有用であり、又この中間体を用いることにより従来全く知られていないオキセタノシン類のエビ体も得ることができる。この一般式(II)で表わされる化合物のエビ体は従来に見られない化合物でオキセタノシンと同様抗ウイルス剤や制癌剤としても期待できるものである。

次に実施例を挙げて本発明の製造例を具体的に説明する。

〔実施例1〕

(2α, 3α, 4β)-2-ホルミルオキシ-3,4-ジベンゾイルオキシメチルオキセタン(化合物1)の製造

(2α, 3α, 4β)-2-ヒドロキシメチル-3,4-ジベンゾイルオキシメチルオキセタン(化合物28)(51.0%)の塩化メチレン(2 ml)の溶液にオキサリルクロリド(0.05 ml)とジメチルスルホキシド(0.07 ml)を-50°Cで加え30分間攪拌後トリエチルアミン

ジベンゾイルオキシメチルオキセタン(化合物2)の製造

(2α, 3α, 4β)-2-アセチル-3,4-ジベンゾイルオキシメチルオキセタン(化合物6)の塩化メチレン(1.5 ml)の溶液にm-クロロ過安息香酸(11.7%)を加え4°Cで一夜攪拌反応する。反応液を減圧下濃縮し得られる残渣を分取用シリカゲル薄層板(ヘキサン：酢酸エチル=5：3)で精製し目的物(10.2%)を得る。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.12(3H, s), 3.61(1H, m), 4.53(1H, dd, J=4.4, 12.7 Hz), 4.6-4.7(3H, Complex), 5.07(1H, m), 5.62(1H, d, J=5.9 Hz), 7.44(4H, Complex), 7.57(2H, Complex), 7.9-8.1(4H, Complex)

〔実施例3〕

(2β, 3α, 4β)-2-アセトキシ-3,4-ジベンゾイルオキシメチルオキセタン(化合物3)の製造

(2 β , 3 α , 4 β) - 2 - アセチル - 3, 4 - ジ
 の2 β 体、
 ベンゾイルオキシメチルオキシタン (化合物6)
 (6.6 ㍉) の塩化メチレン (0.8 ml) の溶液に
 m-クロロ過安息香酸 (7.0 ㍉) を加え4℃で
 一夜撹拌反応させる。反応液を減圧濃縮して得
 られる残渣を分取用シリカゲル薄層板 (ヘキサ
 ン: 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し目的物
 (5.0 ㍉) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.06 (3H, s), 3.33
 (1H, m), 4.48 (1H, dd, $J=4.4$, 13
 Hz), 4.60 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.67
 (1H, dd, $J=3.4$, 13 Hz), 4.84 (1H,
 m), 6.38 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.45
 (4H, Complex), 7.58 (2H, Complex),
 8.06 (2H, Complex), 8.14 (2H, Complex)

[実施例 4]

(2 α , 3 α , 4 β) - 2 - アセトキシ - 3 - カ
 ルボメトキシカルボニルオキシメチル - 4 - プ
 ロピオニルオキシメチルオキシタン (化合物4)
 の製造

ルエタン (0.6 ml) 中室温で2時間撹拌した後
 四塩化スズ (0.1 ml) とN-ベンゾイルアデニ
 ンのジトリメチルシリル化合物 (39.61 ㍉)
 を加えさらに2時間撹拌反応させる。反応液に
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え生じた沈
 殿を濾別し、固体をクロロホルムで洗浄後母液
 ・洗液を合し無水硫酸ナトリウムで乾燥。溶媒
 を減圧下留去し得られる残渣をメタノール (2
 ml) に溶解しナトリウムメトキシド (5 ㍉) を
 加えて室温で一夜撹拌反応させる。反応後反応
 液を減圧下濃縮し得られる残渣を過剰量のベン
 ゾイルクロリドとピリジン中でベンゾイル化
 (室温、3時間) し分取用シリカゲル薄層板
 (ベンゼン: 酢酸エチル) で精製しオキシタノ
 シンのテトラベンゾエート体 (化合物9)
 (2.80 ㍉) とエビオキシタノシンのテトラベ
 ンゾエート体 (化合物8) (0.94 ㍉) を得る。

化合物 8

Mass Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_5$ (M^+-Bz), m/z
 562, 1724

(2 α , 3 α , 4 β) - 2 - アセチル - 3 - カル
 ボメトキシカルボニルオキシメチル - 4 - プロ
 ピオニルオキシメチルオキシタン (化合物7)
 (5.76 ㍉) の塩化メチレン (0.7 ml) の溶液
 にm-クロロ過安息香酸 (10.5 ㍉) を加え4
 ℃で一夜撹拌反応させる。反応液を減圧濃縮し
 て得られる残渣を分取用シリカゲル薄層板 (ヘ
 キサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し目的物
 (5.16 ㍉) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz),
 2.12 (3H, s), 2.38 (2H, q, $J=7.5$ Hz),
 3.43 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.26
 (2H, Complex), 4.57 (2H, d, $J=7.5$
 Hz), 4.82 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J=$
 6 Hz)

[実施例 5]

オキシタノシンおよびエビオキシタノシン
 (化合物10) の製造

化合物(4) (5.16 ㍉) および4 A モレキュラ
 ーシーブス (26 ㍉) の混合物を1, 2 - ジクロ

found m/z 562, 1708

IR (film): 1725, 1600, 1580,
 1490 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.64 (1H, m), 4.50
 (1H, dd, $J=3$, 11 Hz), 4.56 (1H,
 dd, $J=5$, 11 Hz), 4.68 (1H, dd,
 $J=7$, 11.7 Hz), 4.80 (1H, dd, $J=$
 5.5, 11.7 Hz), 5.64 (1H, m), 6.45
 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.33 (4H,
 Complex), 7.46 (6H, Complex), 7.59
 (2H, Complex), 7.85 (6H, Complex),
 8.02 (2H, Complex), 8.38 (1H, s),
 8.51 (1H, s).

化合物 9

Mass Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_5$ (M^+-Bz) m/z
 562, 1724

found m/z 562, 1707

IR (film): 1710, 1695, 1570,
 1490 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.36 (1H, m), 4.64

(1H, dd, J=4.9, 12.2 Hz), 4.70
 (1H, dd, J=5.4, 12.7 Hz), 5.07
 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=5.9 Hz),
 7.35 (4H, Complex), 7.45 (6H, Complex),
 7.58 (2H, Complex), 7.85 (4H,
 Complex), 8.03 (4H, Complex), 8.32
 (1H, s), 8.57 (1H, s).

化合物(9)(8.6g)を0.09規定ナトリウム
 メトキドのメタノール溶液(1.2ml)に溶解し
 室温にて7時間反応させる。反応液を活性炭カ
 ラム(5×115mm)に吸着し、水、20%含
 水アセトン、40%含水アセトン(各20ml)
 の順に溶出しオキセタノシン(3.1g)を得る。
 本物質は天然オキセタノシンと400MHz ¹H-NMR
 スペクトルが完全に一致した。

又化合物(8)を同上反応処理してエビオキセタ
 ノシン(化合物10)を得た。

〔実施例6〕

エビオキセタノシン(化合物10)の製造
 化合物(3)(5.0g)および4Aモレキュラー

シーブス(35g)の混合物を1,2-ジクロロ
 エタン(1ml)中室温で3.5時間撹拌した後、
 四塩化スズ(0.1ml)とN-ベンゾイルアデニ
 ンのジトリメチルシリル化合物(3.87g)を
 加えさらに1.5時間撹拌反応させる。反応液に
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え生じた沈
 澱を分別し固体をクロロホルムで洗浄した後、
 洗液を台しこれを水で洗浄し無水硫酸ナト
 リウムで乾燥。溶媒を減圧濃縮して得られる残
 査をメチレンクロリド(5ml)中過剰量のベン
 ズイルクロリドとピリジンでベンゾイル化(室
 温、2.5時間)し分取用シリカゲル薄層板(ベ
 ンゼン：酢酸エチル=8：3)で精製しテトラ
 ベンゾエート体(2.8g)を得た。本物質の
 400MHz ¹H-NMRスペクトルデータは実施例5
 で得た化合物8のデータと完全に一致、次いで
 化合物8(3.1g)を0.14規定ナトリウムメ
 トキシド-メタノール溶液(0.7ml)に溶解し
 室温で一夜反応した。反応液を活性炭カラム
 (6×40mm)に吸着し水、20%含水アセト

ン、40%含水アセトンの順に溶出しエビオキ
 セタノシン(化合物10)(0.9g)を得た。

IR(film) 3340, 1630(br), 1575 cm⁻¹
¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.72(1H, m), 3.55
 (2H, Complex), 3.92(1H, dd, J=3.9
 Hz), 4.00(1H, dd, J=5.9 Hz), 4.23
 (1H, m), 6.05(1H, d, J=3.9 Hz),
 8.15(1H, s), 8.36(1H, s)

特許出願人 日本化薬株式会社

手 続 補 正 書

平成元年4月14日

特許庁長官 吉 田 文 毅 殿

1. 事件の表示 昭和63年特許願第74635号
2. 発明の名称 新規なオキセタン誘導体およびその製造法
3. 補正をする者 事件との関係 特許出願人
東京都千代田区富士見一丁目11番2号
(408) 日本化薬株式会社
代表者取締役社長 坂 野 常 彦
4. 代 理 人 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
日本化薬株式会社内
(6126) 弁理士 竹 田 和 彦
5. 補正命令の日付 (自 発)
6. 補正により増加する発明の数
なし
7. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄
8. 補正の内容

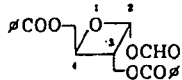
別紙の通り



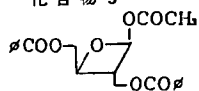
補 正 の 内 容

1. 明細書、10ページ、下から11行目の「説明する」を「説明する。なお以下の説明及び実施例中の化合物№と化合物の構造との関係は次のとおりである。

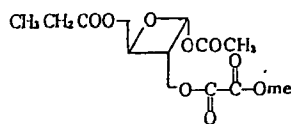
化合物 1



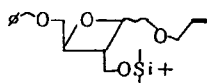
化合物 3



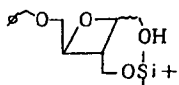
化合物 4



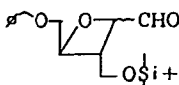
化合物 17



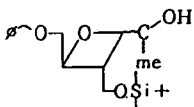
化合物 18



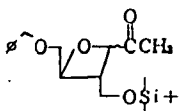
化合物 19



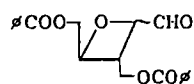
化合物 20



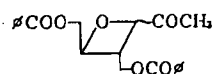
化合物 21



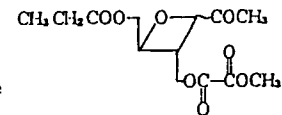
化合物 5



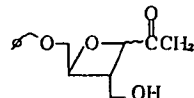
化合物 6



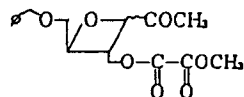
化合物 7



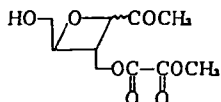
化合物 22



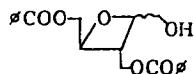
化合物 26



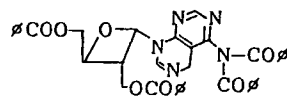
化合物 27



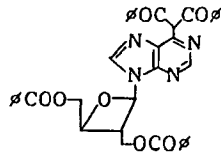
化合物 28



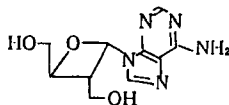
化合物 8



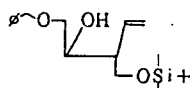
化合物 9



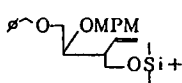
化合物 10



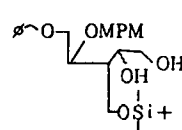
化合物 11



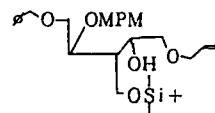
化合物 12



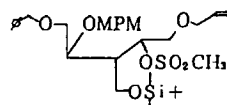
化合物 13



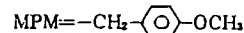
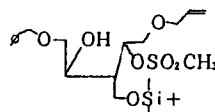
化合物 14



化合物 15



化合物 16



と訂正する。